



 **CanBas**  
Cancer therapy by Basic research

# キャンバスは何故 米国治験を選択したのか

2017年10月6日

第7回がん新薬開発合同シンポジウム

難治癌を治すために設立された、創薬ベンチャー企業です。

会社名	株式会社キャンバス
英文名	CanBas Co., Ltd.
証券コード	4575
HP	<a href="http://www.canbas.co.jp">http://www.canbas.co.jp</a>
代表者	河邊 拓己 M.D., Ph.D.
本社	静岡県沼津市大手町2-2-1
従業員	15名 (2017年7月末時点) 研究開発部門 10名 管理部門 他 5名

年	来歴
2000	・会社設立 (愛知県豊田市)
2001	・静岡県沼津市に移転 (インキュベーション施設)
2006	・CBP501米国Ph-I 開始
2007	・武田薬品工業とCBP501共同事業化契約締結
2008	・CBP501米国Ph-II (悪性胸膜中皮腫) 開始
2009	・CBP501米国Ph-II (非小細胞肺癌) 開始 ・東京証券取引所マザーズ市場上場
2010	・武田薬品工業とのCBP501共同事業化契約解消
2011	・CBP501米国Ph-II (MPM, NSCLC)患者登録終了
2012	・CBP501米国FDAからMPMのオーファンドラッグ指定 ・CBS9106 前臨床試験終了
2014	・CBS9106 米国Stemline社とライセンス契約締結 (日・中・台・韓を除く)
2016	・CBS9106 Stemline社米国Ph-I (固形癌) 開始
2017	・CBP501 米国Ph-I 開始 (CBP501+CDDP+Nivolumab)

# フェアであること

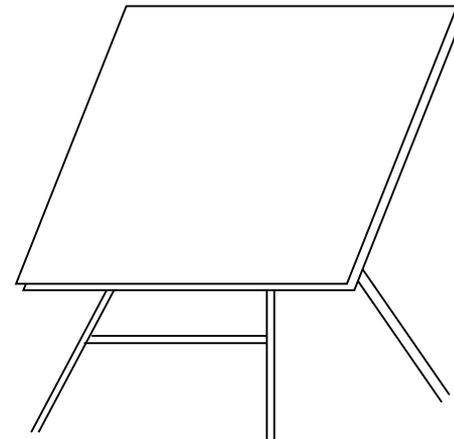
天は人の上に人を造らず人の下に人を造らず

会社の名前の由来はゴーストバスターズをまねてキャンサーバスターズ  
そして、誰もがキャンバスに絵を描くように自由にという願いを込めた。



Cancer Busters

+



Canvas



Daniel D. Von Hoff, M.D., F.A.C.P.

- Physician-in-Chief, Distinguished Professor, Translational Genomics Research Institute (TGen)
- Professor of medicine, Mayo Clinic
- Chief Scientific Officer, Honorhealth Research Institute
- Medical Director of Research, Chief Scientific Officer, US Oncology
- Previously - a member of FDA Oncology Drug Advisory Committee (ODAC)

Donald W. Kufe, M.D.

- Professor, Medicine, Harvard Medical School
- Leader, Translational Pharmacology and Early Therapeutic Trials Program, Dana-Farber/Harvard Cancer Center

William G. Dunphy, Ph.D.

- Professor, Biology, California Institute of Technology
- Previously - Investigator, Howard Hughes Medical Institute

# 特許事務

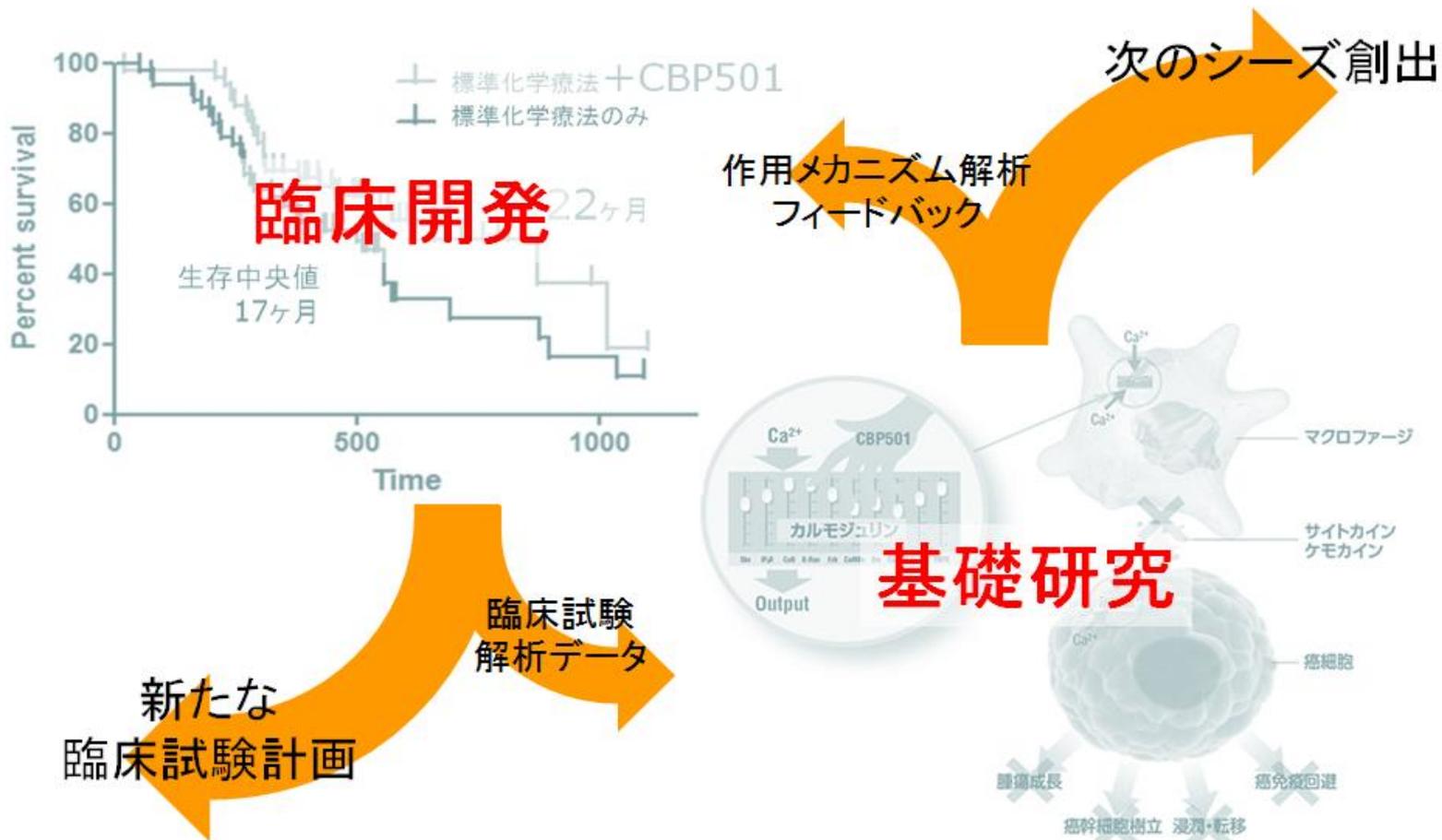
## フェア

初めてサンディエゴで面会したときの会話

キャンバス「私たちは大学の研究者が始めた5人程度のお金のない小さなベンチャー企業で場違いな気がします。」



ジョン「全然！うちの事務所は大きくて世界的大企業の特許もちろん扱っているが大学から出来たばかりの一人二人しかいない会社の特許も全く同様に扱う。実際小さな会社との仕事の方が楽しいことが多いし、小さい企業の知財を守る為に、世界的大企業と裁判で戦って勝つときはとてもエキサイティングだ。」



### 開発パイプライン一覧

化合物	作用メカニズム等	提携	開発段階
<b>CBP501</b>	<a href="#">カルモジュリンの制御機能を調整</a>		Ph2終了 Ph1b 開始
<b>CBS9106</b>	<a href="#">XPO1可逆的阻害</a>	<a href="#">Stemline Therapeutics</a>	IND申請終了 Ph1進行中
<b>CBP-A</b>	TAT-S216・CBP501の系譜に属するペプチド型抗癌剤		最適化
<b>CBP-B</b>	ペプチド型免疫系抗癌剤		最適化
<b>IDO/TDO阻害剤</b>	IDO/TDO阻害	(共同研究：静岡県立大学)	最適化

# 日・米の違い

## 考え方

新規作用機序の抗癌剤開発をしようとしていると話した。

日本の某製薬会社：「その作用機序で薬になった物がありますか？」

キャンバス：「いいえ、私たちが最先行ですから。」

日本の某製薬会社

「じゃあ、うまくいくかどうか判りませんね。」

FDA

FDA

「ならば、進める価値がありますね。  
今判っている作用機序の薬で治せない癌がある  
のだから、新しい作用機序のものを試すべきですね。」

### CanBasが実施・管理した米国臨床試験

段階	対象患者	治験薬・投与方法	主な結果
第1相	固形癌 (30症例)	<b>単剤</b> : CBP501 (28日サイクルの第1,8,15日投与)	<ul style="list-style-type: none"> <li>第2相推奨用量 (CBP501 25mg/m<sup>2</sup>+Cis 75mg/m<sup>2</sup>) の副作用は抗ヒスタミン剤投与により制御可能</li> <li>悪性胸膜中皮腫及び卵巣癌に対して有望な抗癌活性を観察</li> </ul>
	固形癌 (48症例) 拡大コホート含 (卵巣癌)	<b>2剤併用</b> : CBP501+Cisplatin (21日サイクルの第1日投与)	<p>《プラチナ抵抗性卵巣癌 (拡大コホート) の結果》</p> 奏効率 (RECIST): 「部分奏功」 14%(2pts)、「安定」(>3M) 36%(5pts) (CA-125): 「部分奏功」 36%(5pts) 無増悪生存期間: 5.2ヶ月
	固形癌 (6症例)	<b>3剤併用</b> : 第1相部分 (第1/2相) : CBP501+Cisplatin+Pemetrexed (21日サイクルの第1日投与)	<ul style="list-style-type: none"> <li>3剤併用の第2相推奨用量が決定 (CBP501 25mg/m<sup>2</sup>+Cis 75mg/m<sup>2</sup>+Pem 500mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>悪性胸膜中皮腫の患者さまにおいて、有望な抗癌活性を観察 (4症例中 「部分奏功」 1症例、「安定」 3症例)</li> </ul>
第2相	悪性胸膜中皮腫 <第1選択薬> (65症例)	<b>3剤併用</b> : 第2相部分 (第1/2相) : CBP501+Cisplatin+Pemetrexed vs Cisplatin+Pemetrexed (21日サイクルの第1日投与)	<ul style="list-style-type: none"> <li>主要評価項目「4ヶ月後の無増悪生存率」を達成 (CBP501併用群 68%(27/40) ≥ 事前に規定した基準値 55%(23/42))</li> <li>重度副作用 (≥G3) 発現率に差はみられなかった (CBP501併用群 53%(21/40) vs 標準療法群 61%(14/23))</li> </ul>
	非小細胞肺癌 <第1選択薬> (192症例)	<b>3剤併用</b> : CBP501+Cisplatin+Pemetrexed vs Cisplatin+Pemetrexed (21日サイクルの第1日投与)	<ul style="list-style-type: none"> <li>特定患者群に対し重要な副次的評価項目「全生存期間」に顕著な傾向</li> <li>安全性は、過去の試験と全体的に同様な結果</li> </ul>

# CBP501初期の患者さん

米国の治験医が語った話

抗癌剤候補を初めてヒトに投与する臨床試験第1相は非臨床試験から計算された安全投与量から投与が開始される。



新規抗癌剤のFirst-in-Human試験の特に初期に参加する患者さんには

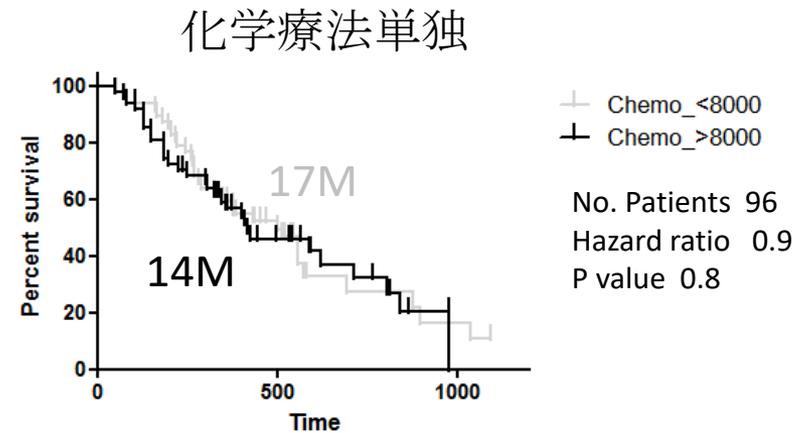
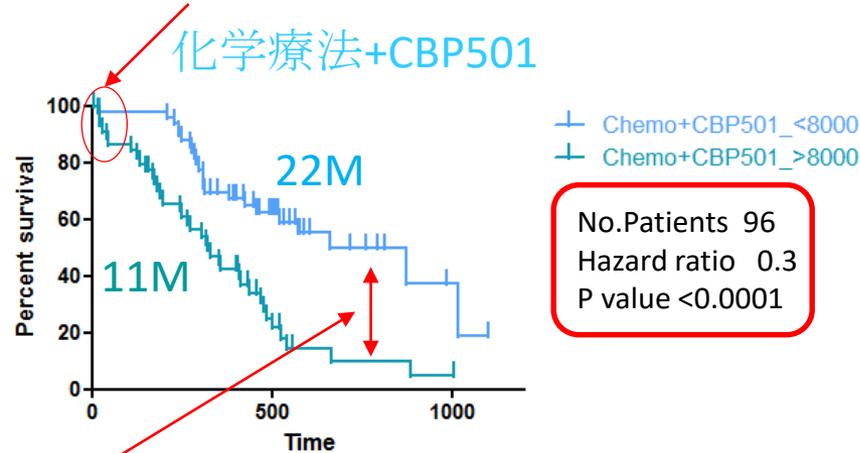
1. 効果が無い可能性が高い。
  2. 思いもよらぬ副作用が出る可能性があり、それは命に関わるかも知れない。
- と、説明される。



患者さんが「わかりました。私にはもう良い治療法が無いのならば、せめて他の人、そして、ひょっとすると自分の子供が同じ病気になったときの為に、貢献出来るよう投与を受けます。」と言ったとき、私たち抗癌剤早期臨床試験施設の医師・看護師・スタッフ皆が感動し、もっと頑張ろうと思いを新たにするんだ。私たちは日常そういう場面で働いている。

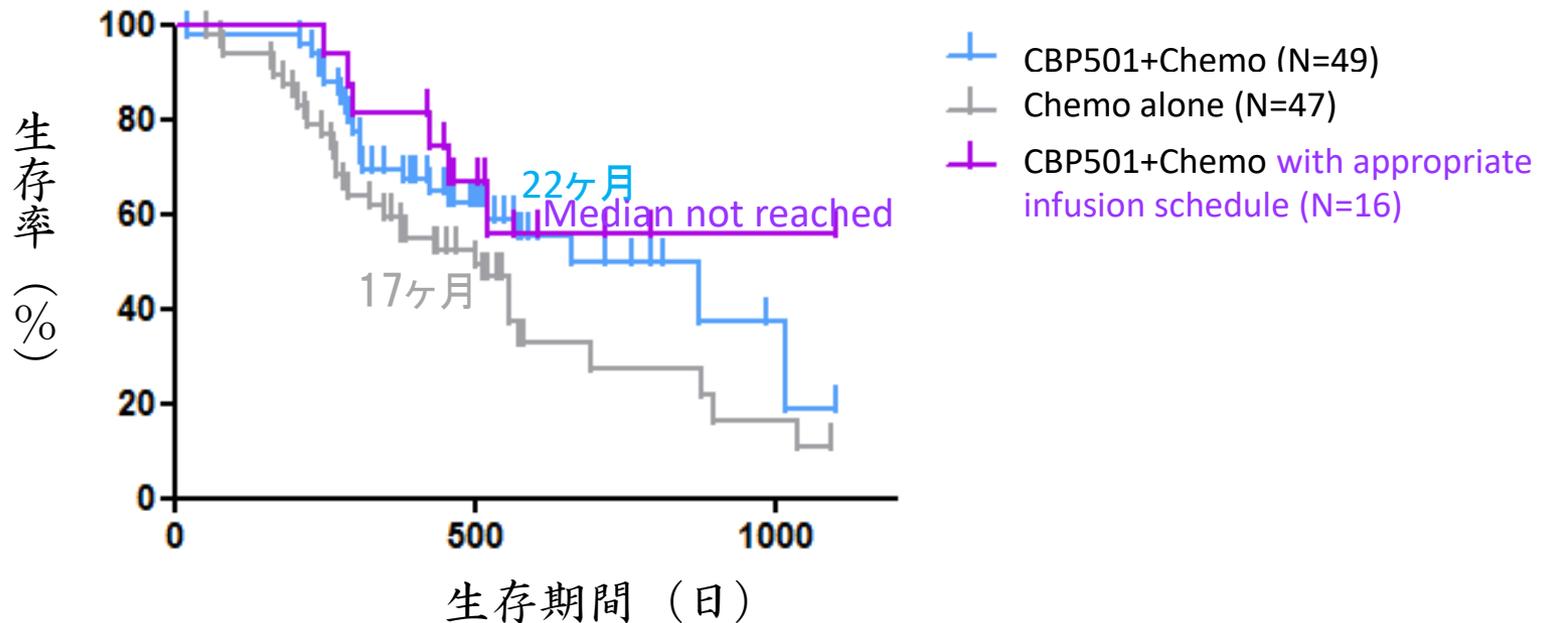
血中白血球数 < 8000 と  $\geq 8000$  で分けると・・・

ポイント 1: 白血球が異常高値だと良くないかも知れない



ポイント 2: 治療終了後にも白血球数に応じて生存率が大きく分かれる

白血球数正常の患者さんに限ってデータを解析すると



# アバスチンが肺癌に適応拡大される 根拠となった臨床試験結果

## 肺癌の場合

Anticancer Research 34: 1537-1546, 2014, Review

生存中央値の差

0.5ヶ月

2.0ヶ月

2.8ヶ月

Lauro *et al.*: Bevacizumab-based Treatment in NSCLC (Review)

Table I. Results from phase II and III trials of bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line treatment.

Reference	Phase	Primary endpoint	Regimen	No. of patients	RR (%)	PFS (months)	OS (months)	Maintenance
Johnson <i>et al.</i> 2004 (15)	II	TTP	CBDCA + PTX	32	18.8	(TTP) 4.2	14.9	No
			CBDCA + PTX + Bev (7.5 mg/kg)	32	28.1	(TTP) 4.3	11.6	
			CBDCA + PTX + Bev (15 mg/kg)	35	31.5	(TTP) 7.4	17.7	
Patel <i>et al.</i> 2009 (19)	II	PFS	CBDCA + Pem + Bev (15 mg/kg)	49	55	7.8	14.1	Yes
Reynolds <i>et al.</i> 2009 (32)	II	RR	nabPTX + CBDCA + Bev (15 mg/kg)	50	31	9.8	16.8	No
Sandler <i>et al.</i> 2006 (16)	III	OS	CBDCA + PTX	444	15	4.5	10.3	Yes
			CBDCA + PTX + Bev (15 mg/kg)	434	35	6.2	12.3	
Reck <i>et al.</i> 2009 (17)	III	OS	CDDP + Gem	327	20.1	6.1	13.1	Yes
			CDDP + Gem + Bev (15 mg/kg)	329	30.4	6.5	13.4	
			CDDP + Gem + Bev (7.5 mg/kg)	330	34.1	6.7	13.6	
Barlesi <i>et al.</i> 2011 (22)	III	PFS	CDDP + Pem + Bev (7.5 mg/kg) → Pem+Bev	125	-	10.2	19.8	Yes
			CDDP + Pem + Bev (7.5 mg/kg) → Bev	128	-	6.6	15.9	
Patel <i>et al.</i> 2012 (20, 21)	III	OS	CBDCA + Pem + Bev (15 mg/kg) → Pem+Bev	524	-	6	12.6	Yes
			CBDCA + PTX + Bev (15 mg/kg) → Bev	522	-	5.6	13.4	

RR: Response rate; PFS: progression-free survival; TTP: time-to-progression; OS: overall survival; Bev: bevacizumab; CBDCA: carboplatin; CDDP: cisplatin; Gem: gemcitabine; PTX: paclitaxel; TXT: docetaxel; Pem: pemetrexed.

although more major bleeding episodes were observed than in the control group (4.4% vs. 0.7%) (16).

ASCOが高いハードル設定を推奨

501の後解析結果はそれを超えている

## Lung Cancer: Draft Recommendations

Clinical trials should aim to improve OS by ~25-30% with minimal increase in toxicity.

Patient Population	Baseline Median OS	Primary Endpoint		Secondary Endpoints	
		Meaningful Benefit in Median OS	Target Hazard Ratio	1 Yr	PFS
Non-Squamous cell carcinoma	13 Months	3.25-4 Months	0.76-0.8	53% → 61%	TBD

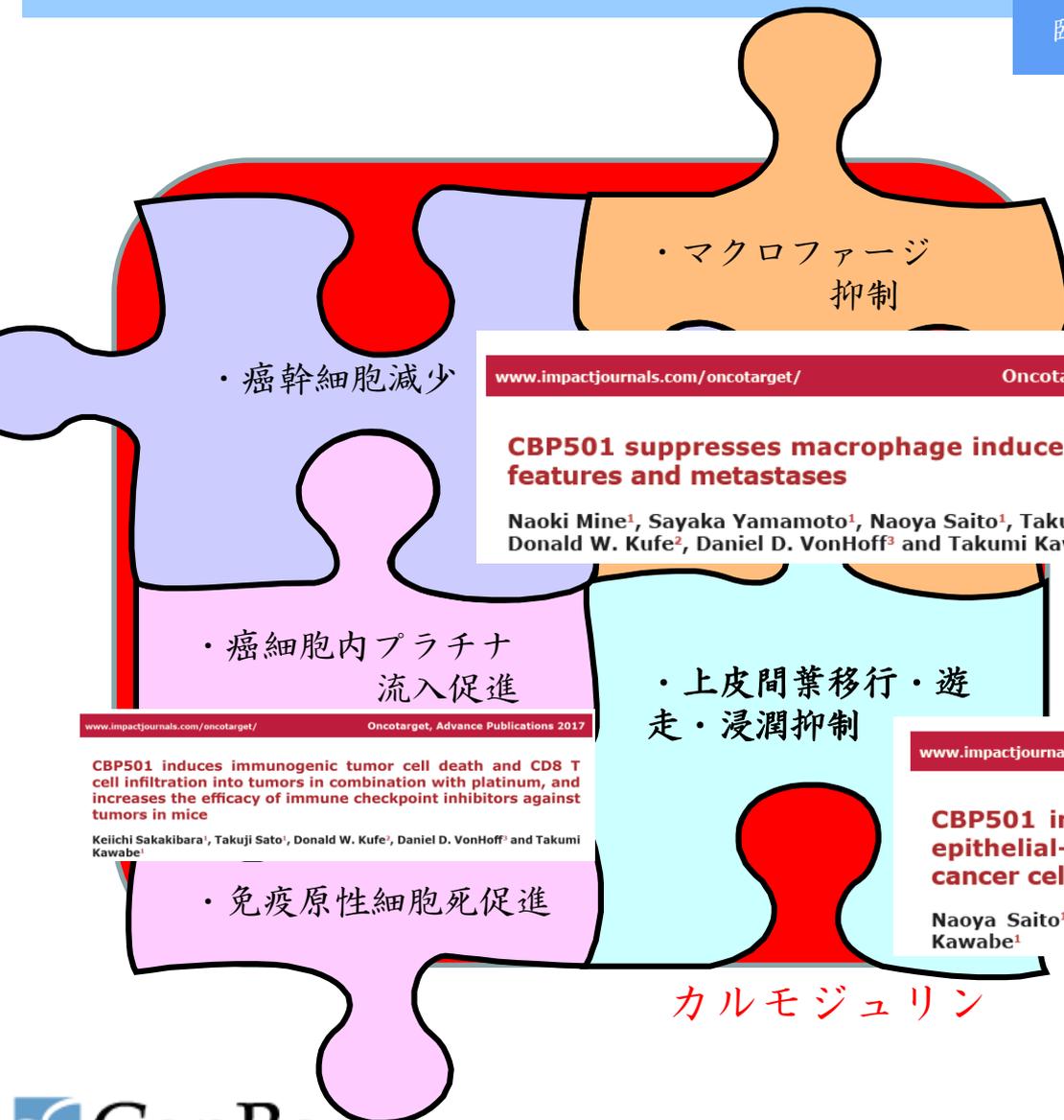
CBP501後解析結果

5ヶ月

0.6

# CBP501に隠されていた作用を発見

臨床試験で観察された現象を説明するための研究から



[www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/) Oncotarget, Advance Publications 2017

**CBP501 suppresses macrophage induced cancer stem cell like features and metastases**  
Naoki Mine<sup>1</sup>, Sayaka Yamamoto<sup>1</sup>, Naoya Saito<sup>1</sup>, Takuji Sato<sup>1</sup>, Keiichi Sakakibara<sup>1</sup>, Donald W. Kufe<sup>2</sup>, Daniel D. VonHoff<sup>3</sup> and Takumi Kawabe<sup>1</sup>

[www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/) Oncotarget, Advance Publications 2017

**CBP501 induces immunogenic tumor cell death and CD8 T cell infiltration into tumors in combination with platinum, and increases the efficacy of immune checkpoint inhibitors against tumors in mice**  
Keiichi Sakakibara<sup>1</sup>, Takuji Sato<sup>1</sup>, Donald W. Kufe<sup>2</sup>, Daniel D. VonHoff<sup>3</sup> and Takumi Kawabe<sup>1</sup>

[www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/) Oncotarget, Advance Publications 2017

**CBP501 inhibits EGF-dependent cell migration, invasion and epithelial-to-mesenchymal transition of non-small cell lung cancer cells by blocking KRas to Calmodulin binding**  
Naoya Saito<sup>1</sup>, Naoki Mine<sup>1</sup>, Donald W. Kufe<sup>2</sup>, Daniel D. Von Hoff<sup>3</sup> and Takumi Kawabe<sup>1</sup>

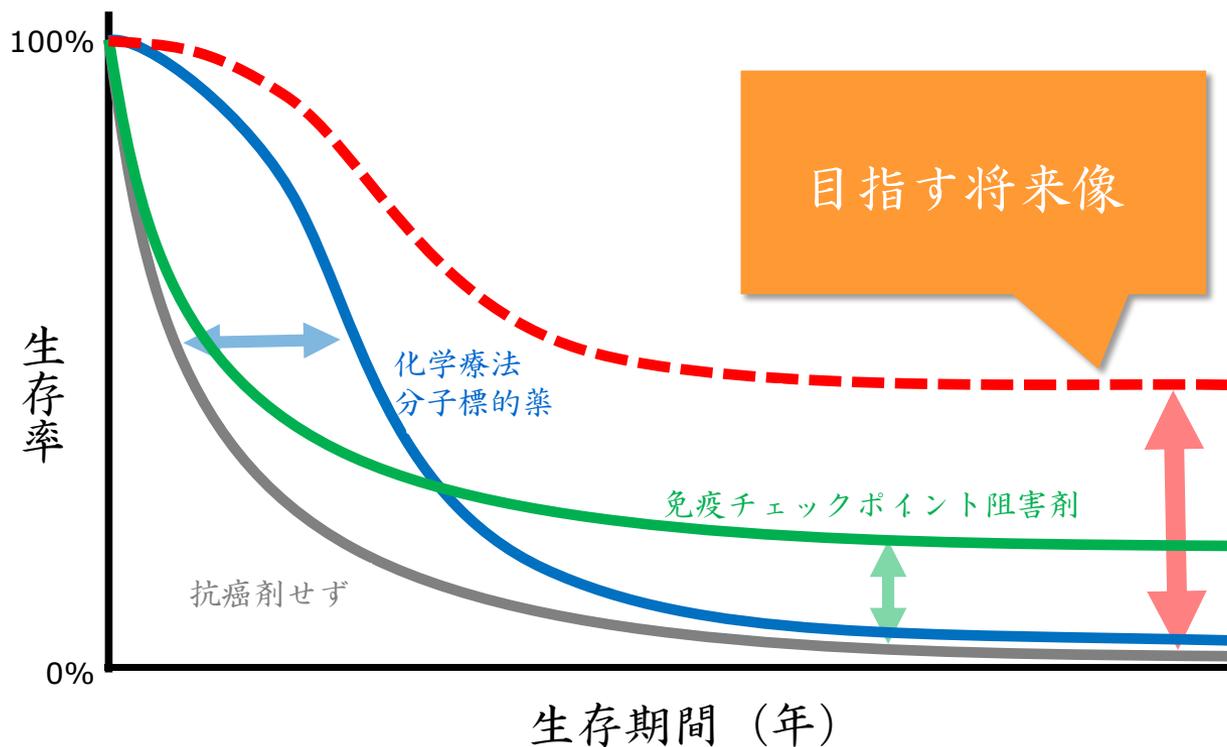
カルモジュリン

# パラダイム・シフト

抗癌剤開発環境の劇的变化

進行癌に対する抗癌剤の達成可能な目標の変化

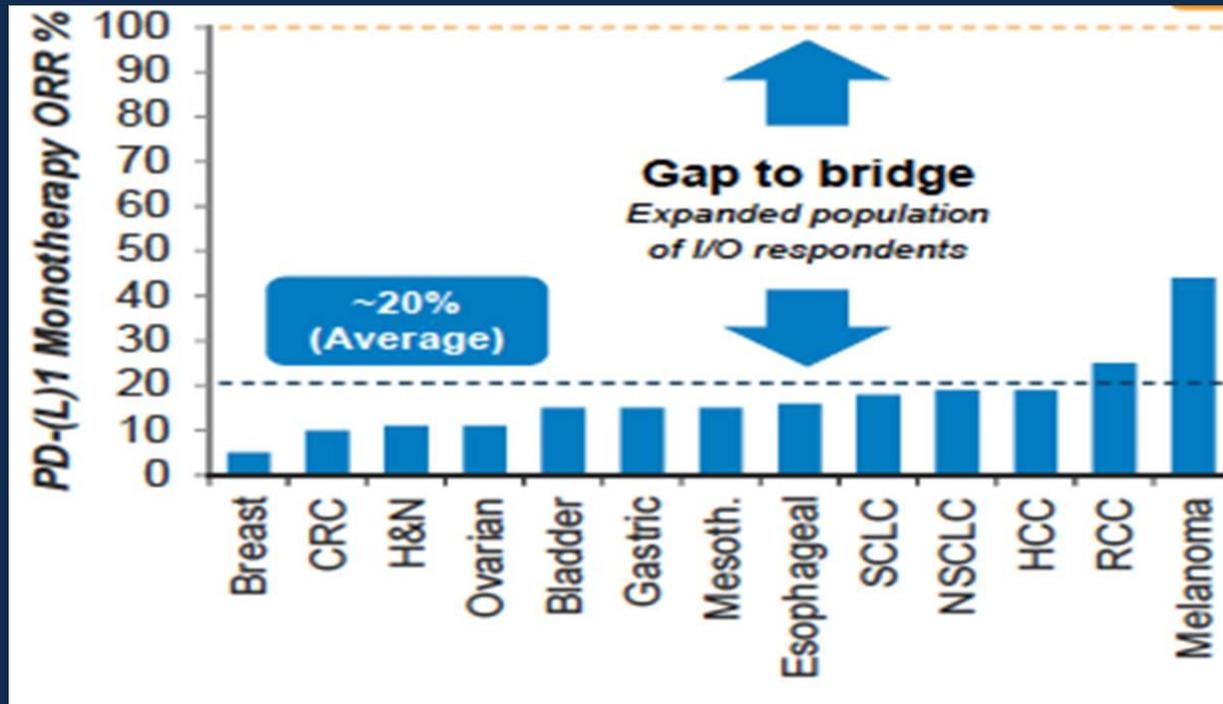
余命の延長 → 治癒



免疫チェックポイント抗体の恩恵を  
得られない患者さん

まだまだやらなければならないことがある

# Gap to Bridge



PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Presented By Omid Hamid at 2017 ASCO Annual Meeting



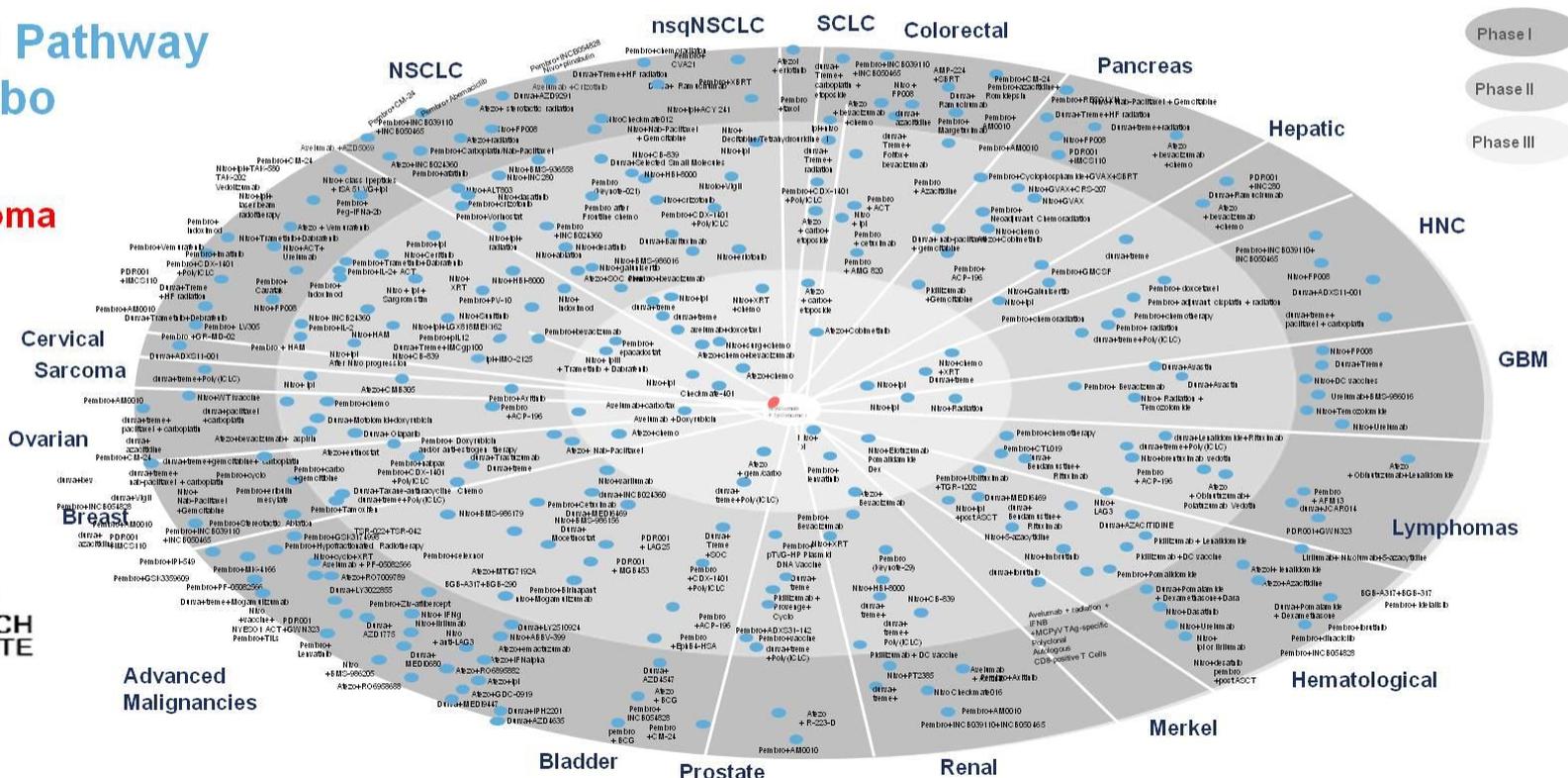
# 世界の大競争

まだまだやらなければならないことがある

## And... That's Actually What's Happening in the Clinic

### PD-1 Pathway Combo

### Melanoma



CRI Venture Fund Landscape

Presented By Omid Hamid at 2017 ASCO Annual Meeting

# CBP501に隠されていた作用

免疫チェックポイント抗体と相性が良いはず

・癌幹細胞減少

[www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)

Oncotarget, Advance Publications 2017

**CBP501 suppresses macrophage induced cancer stem cell like features and metastases**

Naoki Mine<sup>1</sup>, Sayaka Yamamoto<sup>1</sup>, Naoya Saito<sup>1</sup>, Takuji Sato<sup>1</sup>, Keiichi Sakakibara<sup>1</sup>, Donald W. Kufe<sup>2</sup>, Daniel D. VonHoff<sup>3</sup> and Takumi Kawabe<sup>1</sup>

・癌細胞内プラチナ  
流入促進

[www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)

Oncotarget, Advance Publications 2017

CBP501 induces immunogenic tumor cell death and CD8 T cell infiltration into tumors in combination with platinum, and increases the efficacy of immune checkpoint inhibitors against tumors in mice

Keiichi Sakakibara<sup>1</sup>, Takuji Sato<sup>1</sup>, Donald W. Kufe<sup>2</sup>, Daniel D. VonHoff<sup>3</sup> and Takumi Kawabe<sup>1</sup>

・免疫原性細胞死促進

・上皮間葉移行・遊  
走・浸潤抑制

[www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)

Oncotarget, Advance Publications 2017

**CBP501 inhibits EGF-dependent cell migration, invasion and epithelial-to-mesenchymal transition of non-small cell lung cancer cells by blocking KRas to Calmodulin binding**

Naoya Saito<sup>1</sup>, Naoki Mine<sup>1</sup>, Donald W. Kufe<sup>2</sup>, Daniel D. Von Hoff<sup>3</sup> and Takumi Kawabe<sup>1</sup>

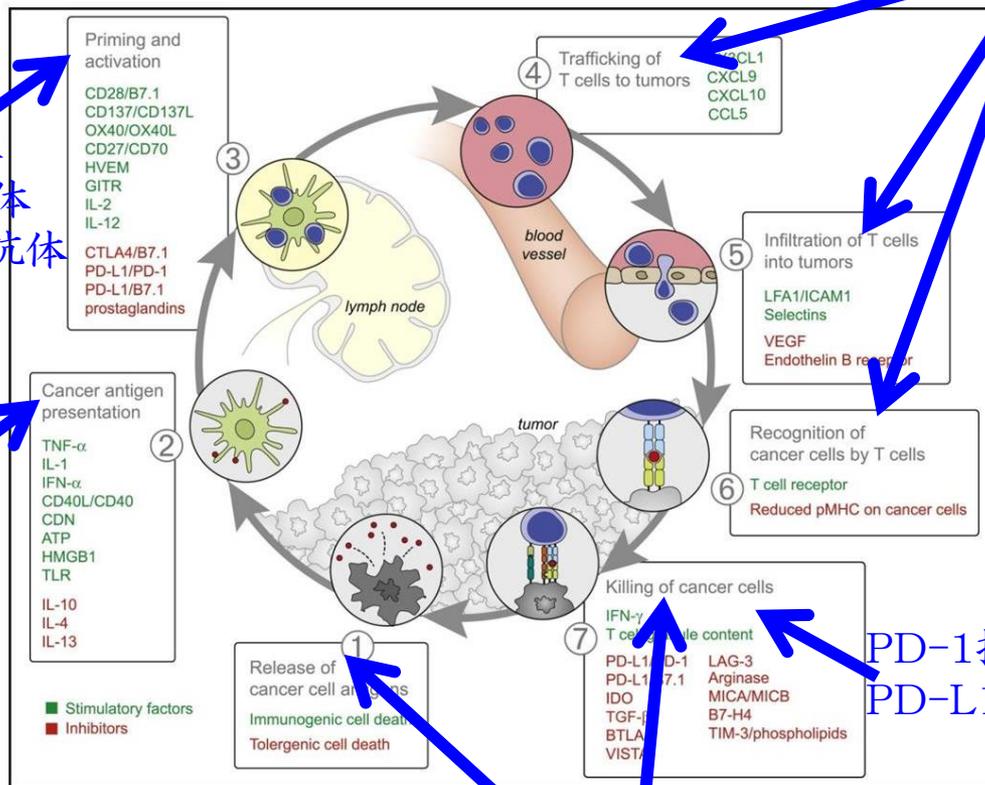
カルモジュリン

効果を上げるには、作用点の異なる抗癌剤を組み合わせるのが論理的

もともと化学療法も免疫を介して効いている？

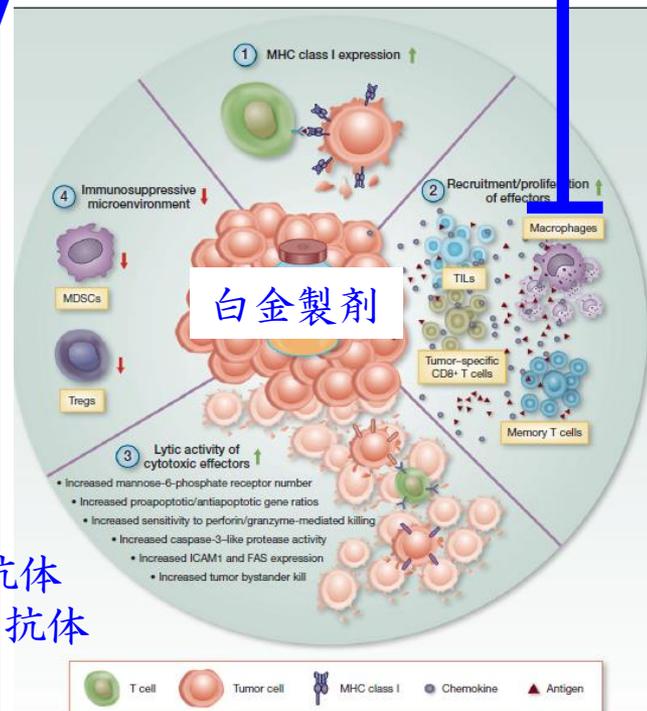
PD-1抗体  
PD-L1抗体  
CTLA-4抗体

白金製剤



白金製剤

CBP501



PD-1抗体  
PD-L1抗体

Chen DS, et al. Immunity. 2013;39:1-10

de Biasi AR et al., Clin Cancer Res 2014

白金製剤+CBP501

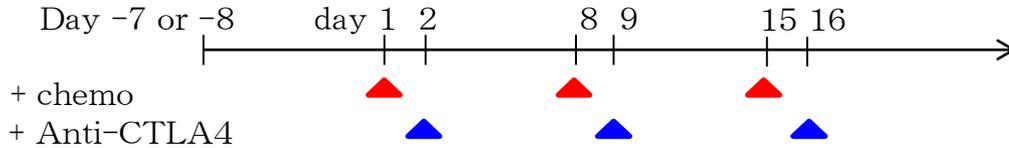
the lytic activity of cytotoxic effectors and (iv) CDDP downregulates the immunosuppressive microenvironment (Fig. 1).

Although a recently published article in this journal examined the molecular pathways underlying the immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics, our

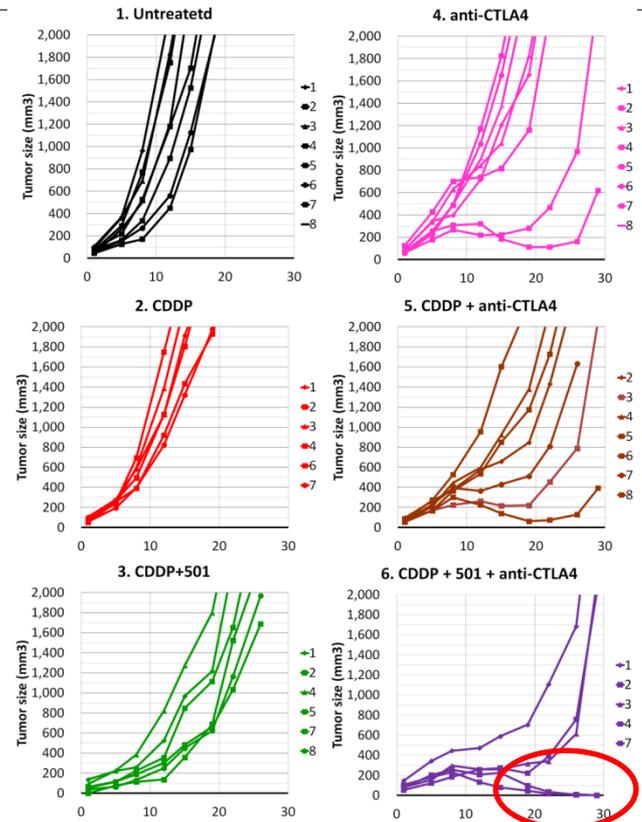
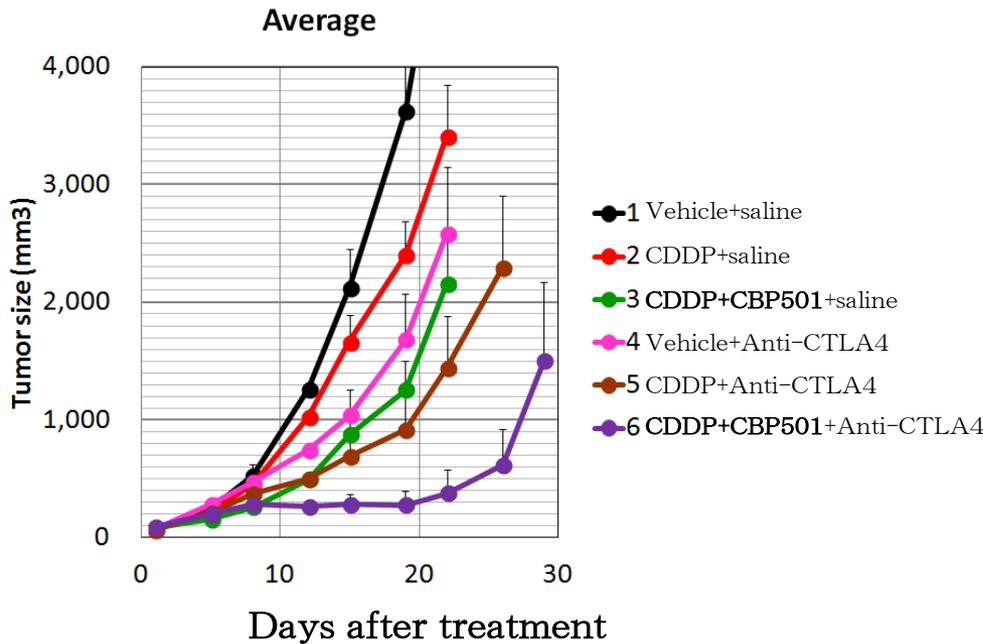
# マウスでCBP501とシスプラチンの組み合わせは免疫チェックポイント抗体の効果を増強

同種移植モデルマウスで予想通りの効果

Balb/c (♀) 8w (n=8)  
CT26WT (5 x 10<sup>5</sup> cell /sc)



Dose/schedule  
DPH (IP): 10 mg/kg  
(15 min before chemotherapy, day 1, 8, 15)  
CDDP (IP): 4 mg/kg (day 1, 8, 15)  
CBP501 (IV): 6 mg/kg (day 1, 8, 15)  
Anti-CTLA4 (IP): 200 ug/mouse (day 2, 9, 16)



# 現在進行中のCBP501臨床試験

## ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

[Find Studies](#) ▾

[About Studies](#) ▾

[Submit Studies](#) ▾

[Resources](#) ▾

[About Site](#) ▾

[Home](#) > [Search Results](#) > Study Record Detail

Trial record 2 of 4 for: CBP501

[◀ Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study ▶](#)

### CBP501, Cisplatin and Nivolumab in Advanced Refractory Tumors

**This study is not yet open for participant recruitment.**

See [▶ Contacts and Locations](#)

*Verified July 2017 by CanBas Co. Ltd.*

**Sponsor:**

CanBas Co. Ltd.

**Information provided by (Responsible Party):**

CanBas Co. Ltd.

ClinicalTrials.gov Identifier:  
NCT03113188

First received: April 9, 2017

Last updated: July 18, 2017

Last verified: July 2017

[History of Changes](#)

今年のASCOから

現時点で有望なのは・・・

# Developmental Therapeutics: Immunotherapy

Highlights of the Day Session III

ASCO 2017

Date and Time: 06/06/2017, 7:30 AM - 9:15 AM

Presented By Mario Sznol at 2017 ASCO Annual Meeting

## IDO Inhibitors + PD-1/PD-L1 inhibitors

- Melanoma:
  - Epacadostat + pembrolizumab – (Hamid et al)
    - N=19, ORR-58%
  - Indoximod + pembrolizumab (Zakaria et al, AACR 2017)
    - N=51, ORR-59%
- RCC:
  - Epacadostat + pembrolizumab (J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4515))
    - N= 30, ORR-30%
- NSCLC:
  - Epacadostat + pembrolizumab (J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 9014))
    - N=40, ORR – 35%
- Bladder:
  - Epacadostat + pembrolizumab (J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4503))
    - N=40, ORR-35%
- SCCHN
  - Epacadostat + pembrolizumab (J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 6010))
    - n=38, ORR- 29%
  - Epacadostat + nivolumab (J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 3003))
    - N=31, ORR-26%
- CRC, TNBC, OC – low signal of activity

Presented By Mario Sznol at 2017 ASCO Annual Meeting

# 今年のASCOから

現時点で有望なのは・・・

## Safety of Epacadostat 100 mg BID Plus Pembrolizumab 200 mg Q3W in Advanced Solid Tumors: Phase 2 Data From ECHO-202/KEYNOTE-037

### Abstract 3012

Omid Hamid,<sup>1</sup> Todd M. Bauer,<sup>2</sup> Alexander I. Spira,<sup>3</sup> David C. Smith,<sup>4</sup> Anthony J. Olszanski,<sup>5</sup> Ahmad A. Tarhini,<sup>6</sup> Primo N. Lara Jr,<sup>7</sup> Thomas F. Gajewski,<sup>8</sup> Jeffrey S. Wasser,<sup>9</sup> Sandip P. Patel,<sup>10</sup> Virginia F. Borges,<sup>11</sup> Ani S. Balmanoukian,<sup>1</sup> Emmett V. Schmidt,<sup>12</sup> Yufan Zhao,<sup>13</sup> Mark M. Jones,<sup>13</sup> Tara C. Gangadhar<sup>14</sup>

<sup>1</sup>The Angeles Clinic and Research Institute, Los Angeles, CA; <sup>2</sup>Sarah Cannon Research Institute/Tennessee Oncology, Nashville, TN; <sup>3</sup>Virginia Cancer Specialists Research Institute, Fairfax, VA; <sup>4</sup>University of Michigan, Ann Arbor, MI; <sup>5</sup>Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA; <sup>6</sup>UPMC Cancer Center, Pittsburgh, PA; <sup>7</sup>UC Davis School of Medicine, Sacramento, CA; <sup>8</sup>University of Chicago Medical Center, Chicago, IL; <sup>9</sup>University of Connecticut Health Center, Farmington, CT; <sup>10</sup>University of California San Diego Moores Cancer Center, La Jolla, CA; <sup>11</sup>University of Colorado Denver, Aurora, CO; <sup>12</sup>Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ; <sup>13</sup>Incyte Corporation, Wilmington, DE; <sup>14</sup>Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17 Presented by: Zihai Li, M.D., Ph.D.  
Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

## Conclusion (Abstract 3012)

*Epacadostat 100 mg BID Plus Pembrolizumab 200 mg Q3W*

- Acceptable safety and tolerability profile
- Encouraging clinical efficacy
- The phase 3 ECHO-301/KEYNOTE-252 (NCT02752074) study is ongoing in Rx-naive patients with advanced melanoma
- Additional phase 3 studies are planned in NSCLC, UC, RCC and SCCHN

PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17 Presented by: Zihai Li, M.D., Ph.D.  
Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

18

# 今年のASCOから

フェア

Basket Trials as a New Model for Drug Development **Point**

Keith T. Flaherty, M.D.  
Massachusetts General Hospital Cancer Center



Presented By Keith Flaherty at 2017 ASCO Annual Meeting

**Basket trials as a new model for  
drug development: a discussion**

**Counterpoint**

Emiliano Calvo, MD PhD  
START Madrid, Centro Integral Oncológico Clara Campal (CIOCC)  
Madrid, Spain

PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17  
Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Presented By Emiliano Calvo at 2017 ASCO Annual Meeting

キャンバスは何故  
米国治験を選択したのか